Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Beitrag zur Pharmakologie des Baldrians

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Bergfried Frey
med. prakt. in Bern

Buchdruckerei Berner Tagblatt - Bern - 1943

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

Beitrag zur Pharmakologie des Baldrians

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Bergfried Frey
med. prakt. in Bern

Buchdruckerei Berner Tagblatt - Bern - 1943

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 27. Oktober 1943.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. Glanzmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung

Beck hat im Jahre 1929 im Pharmakologischen Institut Bern die Wirkung des Baldrians (Valeriana Dialysatum Golaz) am Gesamttier und am isolierten Organ (Froschherz, Darm, Muskulatur) untersucht. Er verglich diese Wirkung mit einem jeden Tag frisch hergestellten wässerigen Extrakt der Baldriandroge. Dabei hat er festgestellt, dass durch dasjenige Prinzip, das sich im wässerigen Milieu befindet, am Herzen reversible Depressionen, am Darme Abnahme der Pendelbewegungen und des Tonus ausgelöst werden.

Ferner stellte er fest, dass am Nervmuskelpräparat eine Unterbrechung der Leitung im Nerv stattfindet, der Muskel als solcher aber nicht beeinflusst wird. Bei seinen Versuchen an Warm- und Kaltblütern konnte er beobachten, dass mit Baldrian allein keine typisch narkotische Wirkung ausgelöst wurde, dass hingegen die Atmung verlangsamt und die Reflexe abgeschwächt wurden. Er kommt zum Schluss, dass man in Anbetracht, dass der Baldrian die narkotische Wirkung eines Narkotikums verstärke, von einer beruhigenden Wirkung auf das Zentralnervensystem sprechen könne, und dass somit der Baldrian seine Berechtigung als Nervinum und Beruhigungsmittel bei Hysterie und Krampfzuständen habe.

Im Jahre 1939 hat dann Gubermann am gleichen Institut die Wirkung verschiedener Baldrianextrakte an weissen Mäusen experimentell geprüft, um dadurch das wirksame Prinzip der Valeriana zu eruieren.

Er arbeitete mit einer kombinierten Methode nach Ducrey und Kochmann, wobei er die Mäuse in einen Glaszylinder setzte, in dem sie sich nur in der Längsrichtung bewegen konnten. Der Schwanz wurde am Ende mit Heftpflaster fixiert und die Bewegungen der Maus mit einem am Ohr befestigten Häkchen auf einen Hebel übertragen.

Aus dem Pharmazeutischen Institut (Leiter: Prof. Casparis) erhielt er sechs Extrakte zur Untersuchung, wobei er folgendes feststellte:

1. Eine Abnahme der Spontanaktivität wurde nur durch den lipoidlöslichen Anteil des Totalalkoholextraktes ausgelöst.
2. Von den fünf andern Extrakten waren der getrocknete Preßsaft (ohne die lipoidlöslichen Anteile) und die in Alkohol gelöste Frischdroge (vorher ausgepresst) an der koffeinisierten Maus unwirksam.
3. Ein Total-Alkoholextrakt der Frischdroge vermochte nicht regelmässig die Koffeinerregung der Maus aufzuheben.
4. Der wasserlösliche Anteil des Total-Alkoholextraktes ohne lipoidlösliche Fraktion hat möglicherweise eine sedative Wirkung.
5. Eine sichere beruhigende Wirkung bei der koffeinisierten Maus hat nur der nicht wasserlösliche Teil des Total-Alkoholextraktes und noch deutlicher der unter 1 erwähnte Extrakt.

Um noch etwas grössere Klarheit in die Frage des wirksamen Prinzipes des Baldrians zu bringen, erhielt ich im Jahre 1939 aus dem Pharmazeutischen Institut (Leiter: Prof. Casparis) die drei folgenden Extrakte zur Untersuchung:

100 *g stabilisierter* Baldriandroge wurden nacheinander mit Aether, Alkohol und Wasser ausgezogen.

1. Zuerst wurde im Soxhlet mit Aether erschöpfend extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand zur Wägung gebracht. Die Ausbeute betrug: 3,1 g = 3,1 %, oder 1 g Droge = 0,031 g Aetherextrakt.
2. Dieselbe Droge wurde nachfolgend mit konzentriertem Alkohol perkoliert (ebenfalls bis zur Erschöpfung). Auch hier wurde im Vakuum konzentriert. Ausbeute = 7,7 g = 7,7 %, oder 1 g Droge = 0,077 g Alkoholextrakt.
3. Aus derselben Droge wurde schliesslich ein Wasserextrakt hergestellt durch Ausziehen mit genügend Lösungsmittel auf dem Wasserbad bei 60—70 Grad. Die durch Zentrifugieren geklärten und filtrierten Auszüge brachte man wieder im Vakuum zum Trocknen. Ausbeute = 11,85 g = 11,85 %, oder 1 g Droge = 0,1185 g Wasserextrakt.

Herrn Prof. Bürgi möchte ich an dieser Stelle für die Ueberlassung der Arbeit bestens danken.

Untersuchungsmaterial:

Die zitierten Extrakte werden in den Versuchsprotokollen wie folgt bezeichnet:

1. ein *Wasserextrakt*
   1 g Droge entspricht 0,1185 g Extrakt
2. ein *Alkoholextrakt*
   1 g Droge entspricht 0,077 g Extrakt
3. ein *Aetherextrakt*
   1 g Droge entspricht 0,031 g Extrakt

10—20 *g* schwere weisse Mäuse in anscheinend normalem Kräfte- und Ernährungszustand.

Untersuchungsmethode:

Verwendung des Zitterkäfigs nach Storm-van Leeuwen (Modifikation des Pharmakologischen Institutes). Dabei ruft die kleinste Bewegung der Maus ein Schwanken des freien Bodens des Käfigs hervor, welches durch Hebelwirkung auf ein rotierendes Kymographion übertragen wird.

Es scheint mir dies eine der einfachsten und genauesten Methoden zur Registrierung der Aktivität der Maus zu sein, besonders da die Tiere sich im Käfig frei bewegen können und nicht durch irgendwelche Mechanismen gehindert werden, wie dies zum Beispiel bei der Versuchsanordnung von Ducrey und Köhler der Fall ist. (Die Maus befindet sich in einem Glaszylinder, in dem sie sich nur in der Längsrichtung bewegen kann. An ihrem Ohr wird ein Zwirnfaden befestigt, wodurch die Bewegungen des Kopfes auf ein Kymographion übertragen werden.)

Die Injektionen wurden subkutan vorgenommen, sobald die Mäuse sich einigermassen an die neue Umgebung (Zitterkäfig) gewöhnt hatten, was sich in einer regelmässigen Bewegungskurve abzeichnete.

Es folgen nun einige (der über 100 aufgenommenen) Kurven, wobei ich nur kurze Erläuterungen beifüge, um am Schluss zusammenfassend die Resultate zu besprechen.

(Eine Umdrehung der Kymographiontrommel in 18 Stunden.)

Die mit * bezeichneten Kurven wurden aus Ersparnisgründen weggelassen.

Wasserextrakt

Versuch 1.

1 mg pro 10 g Maus *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus sofort träge, nach 5 Std. fast bewegungslos.
d) Beginn der Erholung nach 12 Std.
e) Vollständige Erholung nach 26 Std.

Versuch 2.

1 mg pro 10 g Maus. *

(Kontrollversuch zu V. 1.)

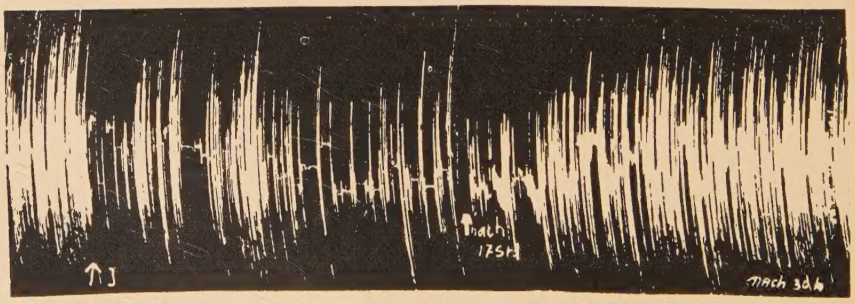
a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus etwas weniger lebhaft. Wesentliche Bewegungshemmung jedoch erst nach 8 Std. Nach 12 Std. fast bewegungslos.
d) Beginn der Erholungsphase nach 15 Std.
e) Vollständige Erholung nach 30 Std.

Versuch 3.

1 mg pro 10 g Maus.

(Kontrollversuch zu V. 1.)

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Maus wird sofort träger, macht jedoch noch zwei Phasen lebhafterer Bewegung durch.
d) Beginn der Erholungsphase nach 17 Std.
e) Vollständige Erholung nach 30 Std.



Versuch 4.

Injektion von physiologischer Kochsalzlösung.

(Kontrollversuch zu V. 1—3.)

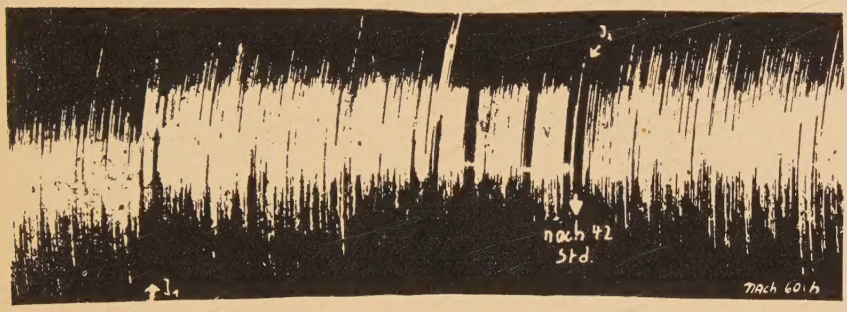
a) Maus normal lebhaft.

b) Injektion (J_1).

c) Keine Beeinträchtigung der Bewegung.

d) Reinjektion (J_2) nach 42 Std.

e) Nach 60 Std. Maus wie zu Beginn des Versuches.



Versuch 5.

5 mg pro 10 g Maus. *

a) Maus normal lebhaft.

b) Injektion.

c) Maus sofort träge, nach 5 Std. wieder etwas lebhafter, nach 15 Std. fast vollständig bewegungslos.

d) Exitus nach 30 Std.

Versuch 6.

5 mg pro 10 g Maus. *

(Kontrollversuch zu V. 5.)

a) Maus normal lebhaft.

b) Injektion.

c) Maus sofort träge, nach 3 Std. jedoch noch eine Phase stärkerer Bewegung, nach 8 Std. fast bewegungslos.

d) Exitus ebenfalls nach 30 Std.

Versuch 7.

2,5 mg pro 10 g Maus. *

a) Maus normal lebhaft.

b) Injektion.
c) Maus sofort sehr träge, ohne längere Bewegungslosigkeit.
d) Exitus nach 45 Std.

Versuch 8.

1,5 mg pro 10 g Maus. *

a) Maus etwas weniger lebhaft (im Vergleich zu andern).
b) Injektion.
c) Maus nur wenig gehemmt.
d) Maus lebhafter als vor der Injektion nach 15 Std.

Versuch 9.

10 mg pro 10 g Maus. *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus sofort sehr träge, nach 6 Std. fast bewegungslos.
d) Exitus nach 12 Std.

Versuch 10.

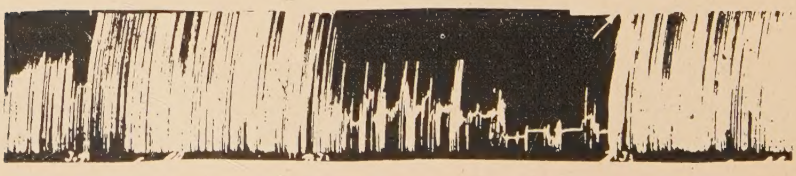
1 mg pro 10 g Maus (zweimal). *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus weiterhin sehr lebhaft.
d) Reinjektion (J_2) nach 21 Std.
e) Maus sofort sehr träge. Exitus nach 27 Std.

Versuch 11.

1 mg Baldrian pro 10 g Maus + 0,2 mg Koffein pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion von Koffein (J_1) ruft gesteigerte Lebhaftigkeit hervor.
c) Injektion von Baldrian + Koffein (J_2). Maus wird sofort träger.
d) Injektion von Koffein (J_3) ruft sofort wieder eine gesteigerte Lebhaftigkeit hervor.



J_1 J_2 J_3

Versuch 12.

Kontrollversuch zu V. 11. *

Versuch 13.

Ebenfalls Kontrollversuch zu V. 11. *

Die gleichen drei Injektionen von V. 11 geben annähernd gleiche Wirkungen bei V. 12 und V. 13.

Alkoholextrakt

Versuch 14.

3,9 mg pro 10 g Maus. *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus wird sofort träge.
d) Beginn der Erholungsphase nach 40 Std.
e) Völlige Erholung nach 72 Std.

Versuch 15.

Kontrollversuch zu V. 14.

3,9 mg pro 10 g Maus. *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus wird sofort sehr träge, um nach einer etwas lebhafteren Phase fast bewegungslos dazusitzen.
d) Erholungsbeginn erst nach 60 Std.

Versuch 16.

2,2 mg pro 10 g Maus (zweimal im Abstand von 12 Std.). *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus unverändert lebhaft.
d) Reinjektion nach 12 Std.
e) Maus sofort träger, nach 15 Std. fast bewegungslos, nach 30 Std. wieder etwas lebhafter.
f) Beginn der Erholungsphase nach 45 Std. (vollständige Erholung erst nach drei Tagen).

Versuch 17.

3,9 mg pro 10 g Maus (zweimal im Abstand von 12 Std.). *

a) Maus normal lebhaft.

b) Injektion.
c) Maus sofort träge, nach 9 Std. wieder etwas lebhafter.
d) Reinjektion nach 12 Std.
e) Maus zuerst bewegungslos, dann einige krampfartige Bewegungen.
f) Exitus nach 23 Std.

Versuch 18.

4 mg pro 10 g Maus. *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus sofort fast bewegungslos.
d) Beginn der Erholungsphase erst nach 36 Std.
e) Zweimaliger Rückfall in Bewegungslosigkeit.
f) Vollständige Erholung nach 72 Std.

Versuch 19.

Kontrollversuch zu V. 18.

4 mg pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Maus sofort fast bewegungslos.
d) Beginn der Erholungsphase schon nach 24 Std.
e) Vollständige Erholung nach 48 Std.

Versuch 20.

Kontrollversuch zu V. 18 und V. 19.

4 mg pro 10 g Maus + 0,2 mg Koffein pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Maus weniger lebhaft, nach 24 Std. sehr träge.
d) Beginn der Erholungsphase nach 30 Std.
e) Vollständige Erholung nach 36 Std.

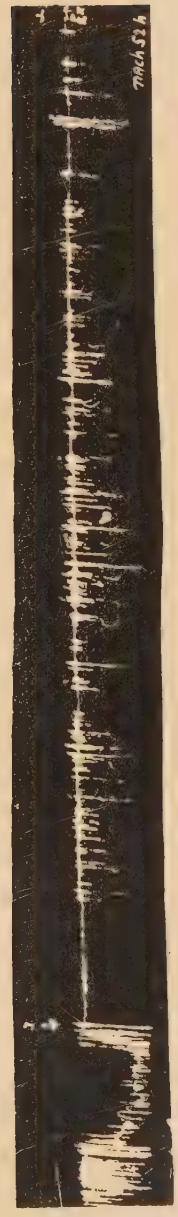
Versuch 21.

6 mg pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Maus sofort sehr träge, wenig kleine Bewegungen.
d) Exitus nach 72 Std.

19

20



21

Versuch 22.

7 mg pro 10 g Maus.

a) Maus lebhaft, jedoch etwas weniger als die andern.
b) Injektion (J).
c) Maus vorerst gleich lebhaft, nach 4 Std. etwas träger, nach 24 Std. sehr träge.
d) Exitus nach 36 Std.

Versuch 23.

10 mg pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus sofort bewegungslos.
d) Exitus nach terminaler Unruhe nach 5 Std.

Versuch 24.

3,0 mg pro 10 g Maus (wiederholt nach 6 Std.). *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Maus etwas weniger lebhaft.
d) Reinjektion.
e) Maus sofort sehr träge, nach 19 Std. fast bewegungslos.
f) Exitus nach 33 Std.

Versuch 25.

Antagonismus Baldrian-Koffein.

3,0 mg Baldrian pro 10 g Maus,
0,2 mg Koffein pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion von Baldrian + Koffein (J_1).
Maus macht viele kleine Bewegungen.
c) Injektion von Baldrian (J_2) nach 12 Std.
Maus wird sofort träge.
d) Injektion von Koffein. Maus erholt sich wieder, wird lebhaft, stirbt jedoch nach 38 Std.

Versuch 26.

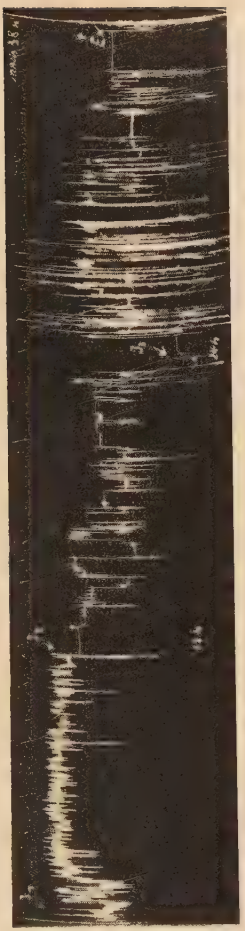
Kontrollversuch zu V. 24.

3,0 mg pro 10 g Maus (diesmal wiederholt nach 12 Std.). *

a) Maus normal lebhaft.

22

23



25

b) Injektion.
c) Maus wird sofort etwas träger. (Phasen von stärkerer Aktivität und solche grösserer Trägheit wechseln ab.)
d) Reinjektion.
e) Maus sofort sehr träge, nach 20 Std. fast bewegungslos.
f) Exitus nach 42 Std.

Versuch 27.

3,9 mg pro 10 g Maus (wiederholt nach 30 Std.).

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J_1).
c) Maus sofort weniger aktiv.
d) Reinjektion nach 30 Std. (J_2).
e) Maus zeigt stärkere Aktivität, die jedoch bald abnimmt.
f) Exitus nach 53 Std.

Versuch 28.

3,0 mg pro 10 g Maus (wiederholt nach 30 Std.).

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J_1).
c) Maus sofort weniger aktiv.
d) Reinjektion nach 30 Std. (J_2).
e) Zuerst stärkere Aktivität, dann zunehmende Trägheit. Beginn der Erholung nach 50 Std.
f) Maus erholt nach 54 Std. (retouchiert).

Versuch 29.

4,0 mg pro 10 g Maus.

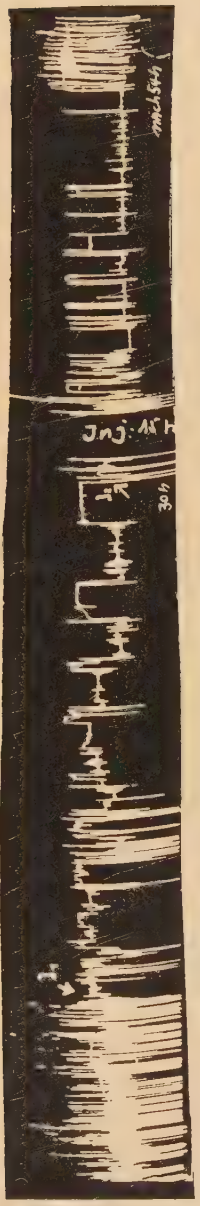
a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Maus sofort sehr träge, erholt sich jedoch rasch und ist nach 10 Std. gleich lebhaft wie vor der Injektion. Aktivität im grossen und ganzen gleichbleibend bis zum Versuchsabbruch nach 60 Std.

Versuch 30.

6,5 mg pro 10 g Maus.

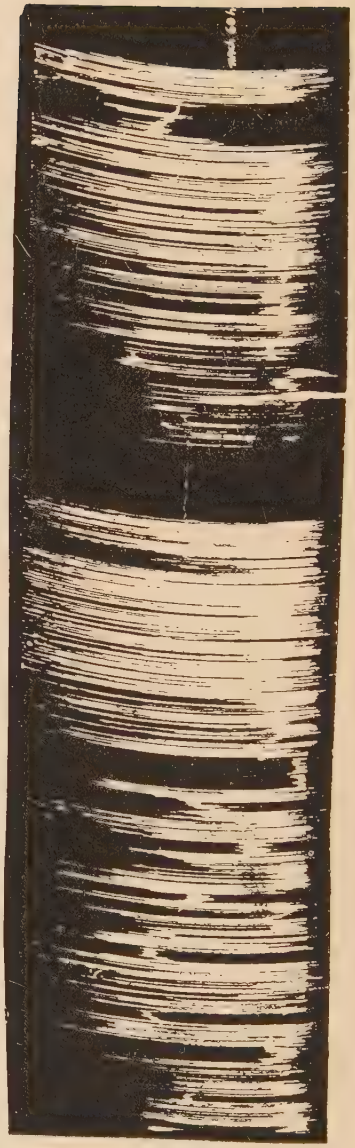
a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Aktivität der Maus sofort geringer, jedoch noch drei Phasen stärkerer Bewegung, besonders ausgesprochen die dritte, kurz vor dem Exitus.
d) Exitus nach 46 Std.

27



28

29



29

30

31

Versuch 31.

Vergleichskurve bei Injektion physiologischer Kochsalzlösung.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Maus zeigt ausgesprochene Aktivität, die bis zum Abbruch des Versuches nach 40 Std. anhält.

Versuch 32.

5 mg pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Maus sofort weniger lebhaft, nach 30 Std. sehr träge.
d) Beginn der Erholung nach 50 Std. Vollständig erholt nach 55 Std. (retouchiert).

Versuch 33.

7 mg pro 10 g Maus.

a) Maus lebhaft, jedoch weniger als die andern.
b) Injektion (J).
c) Maus sofort etwas träger, nach 6 Std. fast bewegungslos.
d) Exitus nach 32 Std.

Versuch 34.

Antagonismus Baldrian-Koffein.

3,9 mg Baldrian pro 10 g Maus.

0,02 mg Koffein pro 10 g Maus. *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion Baldrian. Verlangsamt sofort die Aktivität der Maus.
c) Injektion Koffein, nach 9 Std. ergibt gesteigerte Aktivität der Maus.
d) Injektion Baldrian nach 18 Std. verursacht sofort grosse Trägheit der Maus.
e) Exitus nach 28 Std.

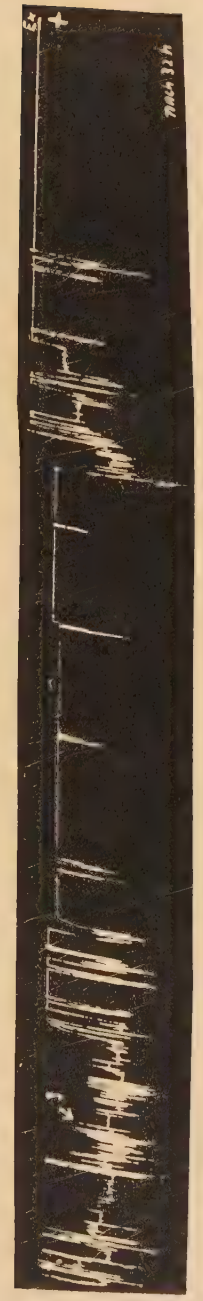
Versuch 35.

Kontrollversuch zu V. 33.

7 mg pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.

32



33

35

36

Marmal
J1
Coff
J3
Kh4
Coff

38

Coff
J3
Kh4
Coff Bathon
J1
Coff
J1
Marmal

39

b) Injektion (J).
c) Maus sofort träge, nach 4 Std. fast bewegungslos, unterbrochen durch eine dreistündige stärkere Aktivität nach 22 Std.
d) Exitus nach 30 Std.

Versuch 36.

6,0 mg pro 10 g Maus + 1 mg Saponin.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion (J).
c) Aktivität der Maus sofort herabgesetzt.
d) Erholung nach 30 Std.

Versuch 37.

6,5 mg pro 10 g Maus + 2,5 g Saponin. *

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion.
c) Aktivität der Maus sofort stark herabgesetzt, nach 6 Std. fast bewegungslos.
d) Exitus nach 10 Std.

Versuch 38.

Antagonismus Baldrian - Koffein.

3,9 mg Baldrian pro 10 g Maus.

0,02 mg Koffein pro 10 g Maus.

a) Maus normal lebhaft.
b) Injektion von Koffein (J_1) ruft verstärkte Aktivität hervor.
c) Injektion von Koffein-Baldrian (J_2) nach 12 Std. Maus allmählich träger, nach 20 Std. fast bewegungslos.
d) Injektion von Koffein (J_3) nach 24 Std. ergibt erneute starke Aktivität der Maus.

Versuch 39.

Kontrollversuch zu V. 38.
a)—d) gleich wie bei V. 38.

Besprechung der Resultate

Wasserextrakt

(1 g Droge entspricht 0,1195 g Extrakt).

Die Versuche 1 bis 4 zeigen die Wirkung der relativ geringen Dosis: 1 mg pro 10 g Maus. Versuch 1 und 3 ergeben rasches Einsetzen der sedativen Wirkung, während diese im Versuch 2 erst nach 8 Stunden richtig einsetzt. Nach durchschnittlich 15 Stunden ist die Baldrianwirkung vorüber und die Aktivität der Maus nimmt zu, um bei Versuchsabbruch (30 Stunden) gleich intensiv zu sein, wie vor der Injektion. Der vierte Versuch zeigt, dass durch die Injektionen an und für sich die Aktivität der Maus nicht beeinflusst wird, dies im Gegensatz zu einigen Autoren, die behaupten, dass jede Injektion eine einschneidende Massnahme im Leben des Versuchstieres bedeute und infolgedessen eine Hemmung oder Beschleunigung seiner Bewegungen bewirken könne.

In den folgenden Versuchen wird nun durch Erhöhung der Injektionsdosis gesucht, die sedative Wirkung zu vertiefen und zu verlängern. Die Versuche 5 und 6 zeigen jedoch, dass durch eine Menge von 5 mg pro 10 g Maus wohl eine intensive sedative Wirkung hervorgerufen wird, dass sich jedoch die Versuchstiere nicht erholen und nach 30 Stunden eingehen. Noch stärkere Dosierung (Versuch 9: 10 mg pro 10 g Maus) beschleunigt einfach den Tod, der in diesem Fall schon nach 12 Stunden eintritt. So werden nun die Dosen wieder verringert, und zwar auf 2,5 mg pro 10 g Maus (Versuch 7). Dies hat zur Folge, dass die Aktivität der Tiere sofort und für lange Zeit herabgesetzt wird, jedoch auch diese Dosierung wirkt letal, immerhin erst nach 45 Stunden.

Erst eine Herabsetzung der Dosis auf 1,5 mg pro 10 g Maus (Versuch 8) wird ertragen, was jedoch keine grosse Aenderung gegenüber den ersten drei Versuchen mit 1 mg bedeutet. Es zeigt sich also, dass die besten sedativen Wirkungen mit einer Dosierung von 1 bis 1,5 mg pro 10 g Maus erreicht werden, während Mengen von 2 mg und darüber den Exitus der Maus zur Folge haben, auch wenn die Dosis fraktioniert gegeben wird, was Versuch 10 zeigt.

In den Parallelversuchen 11, 12 und 13 wird nun der Antagonismus Baldrian - Koffein demonstriert. Besonders die Kurve 11

zeigt sehr deutlich, wie durch Koffein sofortige Zunahme der Aktivität bewirkt wird, während die Injektion von beiden Substanzen zusammen eine Herabsetzung der Motilität zur Folge hat, wobei die sedative Wirkung des Baldrians die erregende Wirkung (der allerdings kleinen) Koffeindosis verdrängt. Eine nochmalige Koffeininjektion bewirkt wieder schlagartige Zunahme der Aktivität.

Alkoholextrakt

(1 g Droge entspricht 0,077 g Extrakt).

Nachdem Vorversuche gezeigt hatten, dass die wirksame Dosis beim Alkoholextrakt höher liegt als beim Wasserextrakt, werden in den Versuchen 14 und 15 Mengen von 3,9 mg pro 10 g Maus injiziert. Es resultiert eine rasch einsetzende Verminderung der Aktivität der Maus, die sogar zeitweise auf den Nullpunkt herabsinkt und durchschnittlich zwei Tage dauert. Nach dieser Zeit erholen sich die Tiere allmählich.

Es fragt sich nun, ob die gleiche Wirkung auch erzielt werden kann durch fraktionierte Dosierung. In den Versuchen 16 und 17 werden zwei Injektionen im Abstand von 12 Stunden vorgenommen. Beim Versuch 16 bewirkt die erste relativ kleine Einzeldosis (2,2 mg pro 10 g Maus) keine Aenderung der Motilität, während sich nach der zweiten Injektion das gleiche Bild ergibt wie in den beiden vorangehenden Versuchen (14 und 15), also eine langandauernde Herabsetzung der Aktivität. Im Versuch 17 wird nun die Einzeldosis auf 3,9 mg pro 10 g Maus erhöht, was jedoch 11 Stunden nach der zweiten Injektion den Tod der Maus zur Folge hat.

Da es sich zeigt, dass Dosierungen über 5 mg pro 10 g Maus nicht ertragen werden (Versuch 21: 6 mg = Exitus nach 72 Stunden, Versuch 22: 7 mg = Exitus nach 36 Stunden, Versuch 23: 10 mg = Exitus nach 5 Stunden) glauben wir, dass die maximale sedative Wirkung zwischen 3 und 4 mg (pro 10 g Maus) liegen muss und setzen deshalb unsere Versuche mit diesen Dosen fort. Die Versuche 18 und 19 mit 4 mg pro 10 g Maus zeigen im Prinzip nichts Neues, abgesehen davon, dass wir bei Versuch 19 eine sehr resistente Maus vor uns haben, die sich schon nach 24 Stunden zu erholen beginnt. Um die Wirkung der fraktionierten Dosierung noch etwas besser abzuklären, setzen wir Versuche mit zweimaliger Injektion von 3 mg (pro 10 g Maus) an. Der zeitliche Abstand der Injektionen

beträgt im Versuch 24 6 Stunden, im Versuch 26 12 Stunden, wobei jedoch in beiden Fällen die zweite Injektion den Tod der Maus zur Folge hat.

Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass durch eine fraktionierte Dosierung eine sedative Wirkung hervorgerufen wird, sobald die Summe der Einzeldosen die wirksame Dosis erreicht hat, dass jedoch der Tod eintritt, sobald die Summe der Einzeldosen die letal wirkende Menge überschreitet.

Zum Schluss möchten wir wiederum den Antagonismus Baldrian - Koffein darstellen (Versuch 20 und 25). Es zeigt sich dabei wohl eine Andeutung dieses Antagonismus, jedoch lange nicht in demselben Masse, wie beim Wasserextrakt.

Aetherextrakt

(1 g Droge entspricht 0,031 g Extrakt).

Auch hier suchen wir zuerst nach der maximal wirksamen Dosierung, um dann damit die Antagonismusversuche Baldrian - Koffein auszuführen. Versuch 29 zeigt die relativ kurz dauernde sedative Wirkung von 4 mg (pro 10 g Maus). Diese Kurve wurde bis 60 Stunden nach der Injektion aufgenommen, wobei zu beachten ist, dass lange nach Abklingen der Reaktion es unmöglich ist, eine regelmässige Kurve zu bekommen, was wohl durch die Natur der Versuchstiere bedingt ist. Steigerung der Dosierung auf 5 mg pro 10 g Maus (Versuch 32) ruft eine länger dauernde Herabsetzung der Aktivität hervor, nach der sich jedoch das Versuchstier wieder völlig erholt, während Dosierungen von 6,5 (Versuch 30) oder 7 mg pro 10 g Maus (Versuche 33 und 35) nach 46 Stunden, beziehungsweise 30 Stunden, letal wirken.

In den Versuchen 27 und 28 wird bei Anwendung der fraktionierten Dosierung das gleiche Prinzip wie früher beim Alkoholextrakt gefunden, so dass sich eine spezielle Besprechung dieser Kurven erübrigt.

In den Versuchen 34, 38 und 39 wird nun wiederum der Antagonismus Baldrian - Koffein dargestellt, wobei die Kurve 38 besonders deutlich die schlagartigen Aenderungen der Aktivität des Versuchstieres nach den einzelnen Injektionen zeigt.

Zusammenfassung.

Zur Untersuchung der sedativen Wirkung an der Spontanaktivität der normalen und koffeinisierten Maus gelangten drei im Pharmazeutischen Institut der Universität Bern hergestellte Extrakte aus der Valeriana officinalis:

I. ein *Wasserextrakt* (1 g Droge = 0,1185 g Extrakt)
II. ein *Alkoholextrakt* (1 g Droge = 0,077 g Extrakt) und
III. ein *Aetherextrakt* (1 g Droge = 0,031 g Extrakt).

ad I. Der Wasserextrakt wirkt schon in der Menge von 1 mg pro 10 g Maus sedativ, sowohl bei der normalen sowie auch bei der koffeinisierten Maus. 2,5 mg pro 10 g Maus wirkten schon gelegentlich letal.

ad II. Die maximal wirksame Dosis des Alkoholextrakts liegt zwischen 3—4 mg pro 10 g Maus. Bei der koffeinisierten Maus ist die Wirkung des Alkoholextrakts gering.

ad III. Auch der Aetherextrakt ist nicht sehr stark wirksam, verglichen mit dem Wasserextrakt. Eine bedeutende sedative Wirkung sahen wir in der Hemmung der Spontanaktivität nach 4 mg pro 10 g Maus, die jedoch von kurzer Dauer war. 6,5 mg pro 10 g wirkten schon letal, 3,10 mg pro 10 g Maus heben die erregende Wirkung des Koffeins auf.

Von den drei zur Untersuchung gelangten Extrakten scheint der Wasserextrakt am wirksamsten zu sein; ihm folgt der Aetherextrakt, dessen Wirkung weniger anhaltend ist als die des ersten. Der Alkoholextrakt entfaltet eine sehr geringe Wirkung, an der koffeinisierten Maus ist er wirkungslos.

Gestützt auf die vorliegende Arbeit sind wir dazu übergegangen, die sedative Wirkung grösserer Baldriandosen (allerdings der Tinctura valerianae) am Menschen zu prüfen. Wir haben zu diesem Zweck die Methode der Registrierung der Atembewegungen von Herrn Prof. Lenggenhager verwendet. Dem im Bett liegenden Patienten wird eine mässig mit Luft gefüllte Gummiblase auf den Körper so fixiert, dass sowohl die thorakale als auch die abdominale Atmung in wachem und schlafendem Zustand auf ein rotierendes Kymographion übertragen werden kann. Von 120 untersuchten Patienten

reagierten 95 mit Verlängerung ihrer sonst üblichen Schlafzeit, 20 schliefen gleich lang und bei 5 war keine Wirkung zu sehen. Von den 95 Patienten konnte in 80 % eine deutliche Vertiefung des Schlafes (klinisch und kymographisch) festgestellt werden. 65 % zeigten dazu noch eine deutliche Verkürzung der Einschlafzeit. Besonders auffällig war die Wirksamkeit des Baldrians bei der Verlängerung des postnarkotischen Schlafes nach Baldrian (Potenzierungseffekt im Sinne der Bürgischen Regel). Auf die Versuche am Menschen soll in einer späteren Arbeit eingegangen werden.